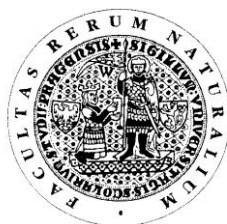


UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie životního prostředí



Kateřina Pošívalová

Symetricky substituované polyazamakrocycly

Symmetrically substituted polyazamacrocycles

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Miroslav Lorenc

Praha 2012

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 29. Června 2012

Děkuji svému trpělivému vedoucímu práce Ing. Miroslavu Lorencovi za pomoc, rady a čas při řešení problémů při vypracovávání této bakalářské práce. Dále chci poděkovat všem spolužákům, kteří mi ochotně pomáhali v krajních situacích a v neposlední řadě rodině za podporu mého studia.

Abstrakt

Tato bakalářská práce pojednává o syntéze modelových sloučenin cyklamových a cyklenových makrosloženin pro přípravu kontrastních látek ze snadno synteticky dostupných výchozích látek. Výsledně byl připraven nový makrocyklus, který by bylo možné použít pro komplexaci s Gd^{III} a další měření.

Makrocyklus byl připraven v nízkých výtěžcích (3,2% a 3%)

Byla provedena syntéza 2,5,9,12-tetraazabicyclo[11.3.1]heptadecane-4,10-dionu a N^2, N^5 - dibenzyl 2,5,9,12-tetraazabicyclo[11.3.1]heptadecane-4,10-dionu pro další úpravy a následné měření potřebných veličin, čímž byla syntéza formálně dokončena.

Abstract

This thesis deals with the synthesis of model compounds and cyclam cyclen macro compounds for the preparation contrast agents of synthetically readily available starting materials. Result, a new macrocycle was prepared which could be used for complexation with Gd^{III} and other measurements.

Macrocycle was prepared in low yields (3.2% and 3%)

Synthesis was performed 2,5,9,12-tetraazabicyclo [11.3.1] heptadecane-4,10-dione and N^2, N^5 - dibenzyl 2,5,9,12-tetraazabicyclo[11.3.1]heptadecane-4,10-dione for further processing and subsequent measurement of required quantities, which have been formally completed synthesis.

Obsah

Abstrakt	- 3 -
1. Teoretická část	- 5 -
1.1 Nukleární magnetická rezonance a MRI	- 5 -
1.2 PET	- 6 -
1.3 MRI kontrastní látky	- 6 -
1.5 Zlepšení parametrů relaxivity	- 11 -
2. Cíl práce	- 13 -
3. Experimentální část	- 17 -
3.1 Obecná část	- 17 -
3.2 Syntetická část	- 18 -
3.2.1. (R,R)- 1, 2- diaminoniumcyklohexan mono tartare salt(1)	- 18 -
3.2.2. N,N'-Bis(chloracetyl)ethylendiamin (2)	- 18 -
3.2.3. N,N'-Bis(chloracetyl)propylendiamin (3)	- 19 -
3.2.4. N,N'- Dibenzylethan- 1,2- diimin (4)	- 20 -
3.2.5. N,N'- Dibenzylethan- 1,2- diamin (5)	- 21 -
3.2.6. N,N'- Dibenzylpropan- 1,2- diimin (7)	- 21 -
3.2.7. 2,5,8,11 – tetraazabicyklo[10,4,0] hexadekan-4,9-dion (11)	- 22 -
3.2.8. 2,5,8,11 – tetraazabicyklo[10,4,0] hexadekan (12)	- 23 -
3.2.9. Dodecahydro-1,4,8,11-benzotetraazacyclotridecine-3,9-dione(10)	- 24 -
3.2.10.1. N,N'- Dihydroxycyclohexane- 1,3- dioxime (19)	- 24 -
3.2.10.2. N,N'- Dihydroxycyclohexane- 1,3- dioxime (19)	- 25 -
3.2.11. Cyklohexan-1,3-diamin (20)	- 26 -
3.2.12. 2,5,9,12-tetraazabicyclo[11.3.1]heptadecane-4,10-dione (21)	- 27 -
3.2.13. N,N'- Dibenzylcyklohexan- 1,3- diimin (23a, 23b)	- 27 -
3.2.14. N,N'- Dibenzylcyklohexan- 1,3- diamin (24)	- 29 -
3.2.15. N ² ,N ⁵ - dibenzyl 2,5,9,12-tetraazabicyclo[11.3.1]heptadecane-4,10-dione (25)	- 30 -
4. výsledky a diskuze	- 31 -
6. Seznam zkratk a jednotek	- 35 -
7. Literatura	- 36 -
8. Přílohy	- 38 -

1. Teoretická část

1.1 Nukleární magnetická rezonance a MRI

Nukleární magnetická rezonance (NMR) je hojně používanou analytickou metodou s širokým využitím. Pracuje na principu interakce spinu atomových jader a magnetického pole. Jednotlivá atomová jádra absorbují elektromagnetické záření o konkrétní frekvenci v magnetickém poli a tato frekvence je určitá pro každý atom. Každému jádru náleží spinové kvantové číslo jádra I . Hodnota I závisí na protonovém a nukleonovém čísle a může nabývat hodnot nula nebo je celistvým násobkem jedné poloviny. Jádra se sudým protonovým i nukleonovým číslem mají $I = 0$. Jádra s lichým protonovým a sudým nukleonovým číslem mají I celočíselný a jádra s lichým nukleonovým číslem mají I poločíselný. Pro NMR spektroskopii lze využít pouze jádra s nenulovým spinovým kvantovým číslem.

V základním stavu nejsou mezi jadernými spiny žádné energetické rozdíly a nejsou uspořádány v prostoru. Po vložení do magnetického pole se rozdělí na dvě energetické hladiny a zorientují se podle vektoru magnetického pole. Již nepatrné změny v jádře způsobí detekovatelnou změnu. Vystavení jádra elektromagnetickému záření (ve směru kolmém na vektor statického magnetického pole) způsobí dočasnou rezonanci energetických hladin magnetických dipolů a tím dojde k vyrovnaní populací. Frekvence, která je třeba k rezonanci konkrétního jádra je definována rovnicí^[1]:

$$\nu = \frac{\gamma_1 B_0}{2\pi}$$

B_0 – velikost magnetického pole, γ_1 – gyromagnetický jaderný poměr

Energie potřebná k přechodu mezi dvěma rotačními stavy je v NMR mezi 60 až 800 MHz, u MRI je většinou mezi 15 a 80 MHz pro vodíková jádra.

Po dokončení pulsu dojde relaxaci – dochází k navrácení spinového systému do rovnováhy a jádro se vrací z vyšší energetické hladiny na nižší (termodynamicky výhodnější stav) a přitom vyzáří signál, který je zaznamenán. Existují dva druhy

relaxace – podélná (longitudinální T1), nebo příčná (transverzální T2) relaxace. Poté se objekt nachází v původním stavu a může dojít k opakovanému měření.

NMR lze využít ke zjišťování vlastností molekul (strukturní, elektronické, fyzikální, chemické) i jejich 3D struktury. Tento objev vedl k vývoji MRI (magnetic resonance imaging), používaném v lékařství k vytváření obrazů různých orgánů, tkání a jejich změn. Je to jeden z nejdůležitějších neinvazivních způsobů zobrazení v klinické diagnostice a výzkumu díky schopnosti zobrazit tkáň ve vysokém rozlišení trojrozměrně. Často se využívá k odlišení patologických tkání od zdravých. Výhodou této metody je větší přesnost zobrazení, a že je neinvazivní na rozdíl od jiných metod např. rentgenologického vyšetření (nevyužívá ionizujícího záření). Pro MRI jsou důležitá jádra atomů vodíku vázaná v molekulách vody. Při přidavku kontrastní látky (CA) se zvýší citlivost, nebo specifická zobrazení.^[2]

1.2 PET

Mezi další neinvazivní diagnostické metody v lékařství se řadí pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT). Tyto metody využívá radioaktivní záření a díky ním lze získat prostorovou informaci o tkáních sledováním podaných radioaktivních látek. Záření zachycují detektory umístěné kolem těla. SPECT zaznamenává γ -záření vysílané radioizotopem, PET zachycuje γ -fotony vznikající při zániku emitovaného pozitronu z radioizotopu.

Tato metoda je využívána v nukleární medicíně díky svojí vysoké citlivosti (koncentrace izotopu 10-12mol/l) a kvalitnímu prostorovému rozlišení. Pro toto zobrazení je nutné použít kontrastní látky, které obsahují radioizotopy - nejčastěji se využívá izotop ^{18}F modifikované molekuly glukosy (Fluorodeoxyglukosa-FDG). Nevýhodou této metody jsou vysoké náklady, protože kontrastní látka musí být připravena před použitím v cyklotronu.^{[3] [4]}

1.3 MRI kontrastní látky

Princip MRI je založen na sledování rozdílných koncentrací protonů vody v různých tkáních a změnách longitudinálních a transverzálních relaxačních časů (T1, T2). Paramagnetické látky upravují kontrast v MRI tak, že zkracují relaxační časy okolních

protonů vody. Tím se zlepší rozlišovací schopnost a citlivost zobrazení. V praxi se používají dvě skupiny kontrastních látek. T2- kontrastní látky (superparamagnetické), které jsou tvořeny nanočásticemi oxidů železa pokrytých např. dextranem nebo silikagelem o různých velikostech a zkracují T2 relaxační časy. Tvoří tzv. negativní kontrast – snižují 1H signál v tkáních a ty se poté jeví jako tmavé. T1 – kontrastní látky (paramagnetické) jsou založeny na stabilních komplexech kovů a urychlují T1 relaxační časy. Poskytují pozitivní kontrast – zvyšují 1H signál v tkáních a ty se zesvětlují.^[5]

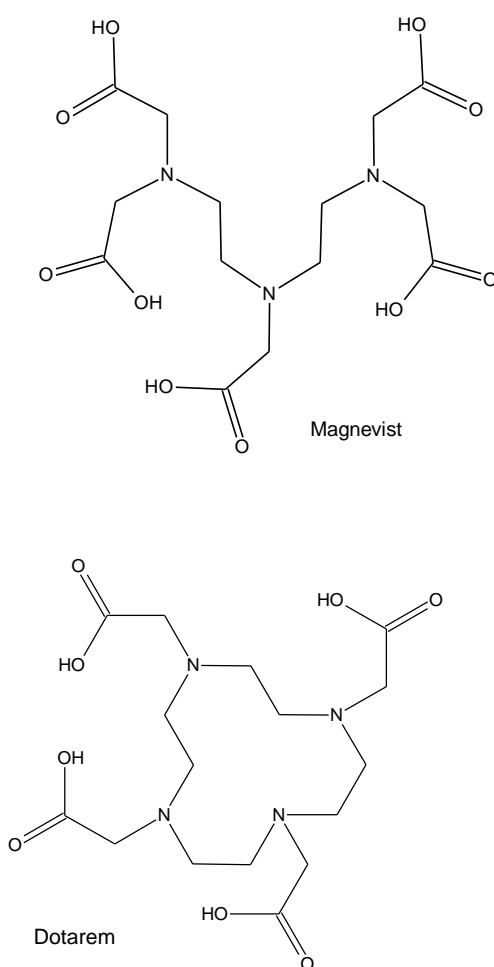
T1 kontrastní látky většinou obsahují trojmocné gadolinium, protože tento ion má největší elektronový spin a tím na své okolí působí svými magnetickými vlastnostmi a poměrně dlouhou elektronovou relaxaci díky jeho S symetrii. Další přechodné kovy vhodné k použití jsou Mn^{II} a Fe^{III} díky jejich vysokým magnetickým momentům. Nevýhodou je, že volný ion Gd^{III} (aqua – iont) je pro organismus velmi toxický. Tento iont je schopný vytěšňovat kationty biologických kovů, z tohoto důvodu musí být vázán ve velmi termodynamicky stabilním a kineticky inertním netoxickém komplexu. V praxi se užívají dva druhy organických ligandů: dvanáctičlenné tetraazamakrocyclické deriváty cyklenu (cyklen – 1, 4, 7, 10 – tetraazacyclododecan) a acylované triaminy (diethylenetriamine deriváty) jako např. komerčně využívaný Dotarem® nebo Magnevist®. Je však známo že makrocyclické skelety (DOTA) jsou více stabilní a méně se rozkládají než lineární skelty (DTPA).^[6] Tyto látky jsou příkladem nespecifických kontrastních látek, které jsou po podání rychle distribuovány v organismu a jsou vylučovány ledvinami (poločas rozpadu 1,6 hodin). Výhodou těchto komplexů je rozpustnost ve vodě, termodynamická a kinetická stabilita nebo rychlé vylučování.

T2 kontrastní látky jsou většinou oxidy železa magnetit (Fe_3O_4) nebo maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) s typickým průměrem jádra v řádu 4 až 50 nm. Tyto látky lze rozdělit na MION (monocrystalline iron oxide nanopreparation), USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide) a SPIO (superparamagnetic iron oxide). První dvě skupiny tvoří nanočástice které jsou monodisperzní oxidy železa a průměr částic je menší než 20 nm. SPIO je tvořeno různými jádry oxidů a jejich průměr je kolem 50 nm. Každý krystal obsahuje tisíce paramagnetických iontů železa Fe^{II} a Fe^{III} a tato síť magnetických momentů přesahuje běžné paramagnetické ionty. Tyto látky se nazývají superparamagnetické a

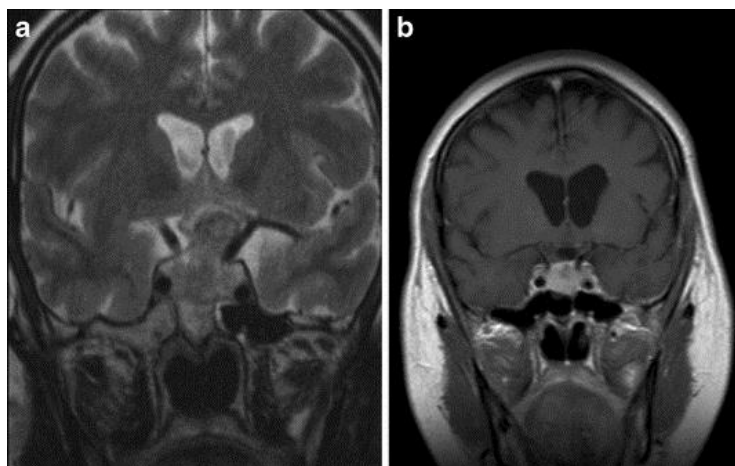
nemají magnetický moment v nulovém poli, ale mohou být zmagnetizovány silným magnetickým polem přítomným v MRI. Mezi běžně používané látky patří např. Feridex.

Důležitým parametrem kontrastní látky je relaxivita – hodnota vyjadřující změnu relaxačních časů v přítomnosti kontrastní látky. Je nutné zmínit, že tento parametr závisí na rozpouštědle a distribuci, což se může projevit *in vivo*, když je kontrastní látka v krevním řečišti nebo cytoplazmě buněk. Dnes využívané sloučeniny vykazují relativně nízkou relaxivitu (4-5 mmol⁻¹s⁻¹), proto je třeba hledat látky účinnější. Toho lze dosáhnout např. zvýšením počtu koordinovaných molekul vody k centrálnímu atomu a celková hydratace molekuly, rychlost jejich výměny a úpravou rotačního pohybu molekuly

Obrázek 1



Obrázek 2
Vpravo T1 vlevo T2 kontrastní látka



Zdroj:

http://www.springerimages.com/Images/MedicineAndPublicHealth/1-10.1007_s00701-009-0551-7-0

1.4 Relaxivita

Jak bylo uvedeno výše, hojně používané kontrastní látky obsahují Gd^{III} pevně vázané v komplexu. Jedno jeho koordinační místo je obsazeno jednou molekulou vody, která se vyměňuje s molekulami vody v okolním roztoku. Relaxivita ($1/T$) určuje, jak se změny relaxační časy T_1 a T_2 v přítomnosti kontrastní látky. Pozorované relaxační časy jsou dány paramagnetickým (přítomnost paramagnetické látky v roztoku) a diamagnetickým příspěvkem (roztok bez paramagnetické látky). Relaxace jader rozpouštědla v blízkosti paramagnetika byla popsána SBM teorií (Solomon, Bloembergen a Morgan) a rychlost relaxace v roztocích je popsána rovnicí:^[7]

$$\frac{1}{T_{ipoz}} = \frac{1}{T_{id}} + r_i[Gd] \quad ; i= 1,2$$

T_{ipoz} – pozorovaná rychlost relaxace, T_{id} – relaxační čas bez kontrastní látky,

r_i – relaxivita

Relaxivita tedy určuje efektivnost kontrastní látky.

Koordinovaná molekula vody v blízkosti paramagnetika se zrelaxuje a vymění se s vybuzenou molekulou vody z roztoku, a tím dochází k přenosu paramagnetické informace. K celkové relaxivitě přispívají molekuly vody z tzv. vnitřní sféry (inner sphere), druhé sféry (second sphere) a vnější sféry (outer sphere), což lze vyjádřit rovnicí:

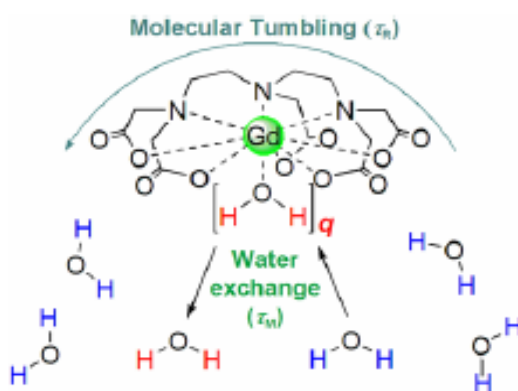
$$r_i = r_i^{IS} + r_i^{SS} + r_i^{OS} ; i=1,2$$

Molekuly vody vnitřní sféry (r_i^{IS}) jsou přímo koordinovány k Gd^{III} iontu a mezi důležité parametry této sféry patří rychlost výměny koordinované vody, rotační korelační čas (určuje reorientaci vektoru kov-proton) a elektronová spinová relaxace. Molekuly druhé sféry (r_i^{SS}) a molekuly vnější sféry (r_i^{OS}) jsou ovlivněny difuzí v blízkosti paramagnetika, molekuly vody hydratují komplex a jsou vázány slabými interakcemi např. vodíkovou vazbou.^[8]

Relaxivita je tudíž závislá na počtu molekul vody, jejich vzdálenosti od Gd^{III} , rychlosti výměny s vodou v roztoku a rychlosti rotačního korelačního času kontrastní látky, dále také na fyzikálně-chemických vlastnostech komplexu i na řadě vnějších podmínek (teplota, pH, intenzita magnetického pole).

Elektronová relaxace závisí na magnetickém poli. Při nízkých hodnotách ($<0,1$ MHz) je elektronová relaxace velice rychlá a má dominantní korelační čas, avšak tato relaxace klesá s vzrůstající silou pole. Tento jev je silně ovlivněn symetrií komplexu.

Obr. 3



Zdroj: <http://escholarship.org/uc/item/68h1s8g8#page-3>

1.5 Zlepšení parametrů relaxivity

Relaxivitu lze ovlivnit vylepšováním výše uvedených parametrů. Dnes používané kontrastní látky obsahují pouze jednu molekulu vody koordinovanou k centrálnímu atomu. Pokud by se zvýšil počet molekul na dvě, relaxivita by se vzrostla dvakrát. V praxi to však zatím není možné, protože čím více koordinačních míst je volných tím více klesá termodynamická a kinetická stabilita komplexu.^[9] Další problém při zvýšení počtu molekul vody je časté nahrazení obou molekul vody jinými ligandy přítomnými v těle např. aminokyselinami, fosforečnanovými a uhličitánovými anionty a tím dochází ke značnému snížení relaxivity. Lze však přidat počet molekul vody ve vnější sféře přidáním funkčních skupin, aniž by byla ovlivněna stabilita komplexu.

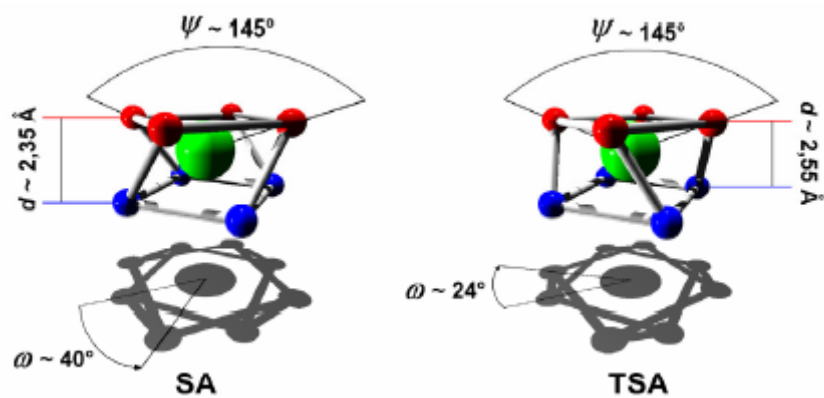
Limitujícím faktorem relaxivity může být také hodnota rychlosti výměny vody – rezidenční čas τ_M . Příliš pomalá výměna vody se stává limitujícím faktorem relaxivity. Pokud výměna probíhá příliš rychle, voda koordinovaná ke kovu nemá dostatečný čas na zrelaxování. Zvýšení rychlosti výměny vody lze dosáhnout např. zavedením fosfonátových skupin, které zvýší sterické bránění a hydrofobnost fosfonátové skupiny umožní rychlejší odstoupení molekuly vody od centrálního atomu. Optimální výměna vody je nutné optimalizovat s ostatními parametry.^[10]

Dalším důležitým parametrem je rotační korelační čas molekuly τ_r , který popisuje rychlost rotace vektoru kov-proton. Dnes používané kontrastní látky jsou poměrně malé a pohybují se poměrně rychle (τ_r komplexů ~ 100 ps). Obecně však platí, že čím pomaleji se molekula pohybuje (teoreticky alespoň 3-5 ns), tím účinnější kontrastní látka je. Snížení τ_r se v praxi dosahuje zvýšením molární hmotnosti komplexů, substitucí na makromolekulární a nanokrystalické nosiče nebo ukotvením v micelárních strukturách. τ_r je také závislý na intenzitě magnetického pole, přičemž relaxivita je nejvyšší při odpovídající Larmorově frekvenci.

U komplexu typu DOTA je také jeden z faktorů to, že se může vyskytovat jako dvě enantiomerní formy a tím ovlivňuje rychlost výměny vody. Izomerie je způsobena dvěma chirálními centry a navázané skupiny se mohou stočit dvěma možnými způsoby. Tím vznikají 4 izomery a dva enantiomerní páry SA (square-antiprismatic) a TSA (twisted square-antiprismatic). Uspořádání TSA umožňuje díky své struktuře rychlejší výměnu vody než SA izomer. Uspořádání TSA vzniká při navázání objemnějších

skupin (methylenfosfin, propionát) a v lanthanoidové řadě je upřednostňováno většími ionty (Yb^{III} pouze SA, Ce^{III} pouze TSA).^[11]

Obrázek 4.



Zdroj:

http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2010_12_1163-1174.pdf

2. Cíl práce

Obecným cílem této bakalářské práce byla syntéza nových modelových cyklamových a cyklenových makrocyclů pomocí již známých postupů, které by mohli být v případě dalšího měření potencionálně využity jako kontrastní látky v MRI.

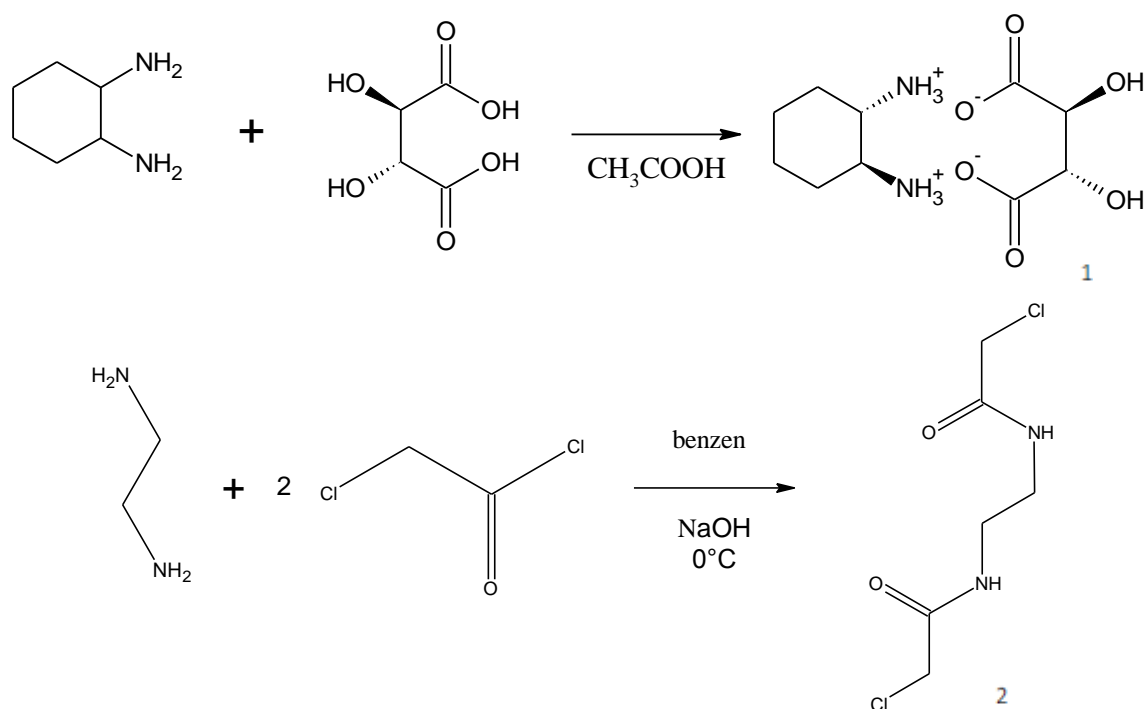
Tento cíl zahrnoval dílčí úkony:

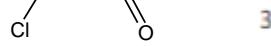
1. Příprava komerčně nedostupného 1,3 cyklohexan diaminu z komerčně a cenově dostupného 1,3 cyklohexan diolu.
2. Ověření a provedení patentového postupu na již připravených sloučeninách a následná syntéza dibenzylovaného derivátu.
3. Povedení formální syntézy cyklamového makrocyclu podle ověřeného postupu.

Návrh syntézy

Schema 1

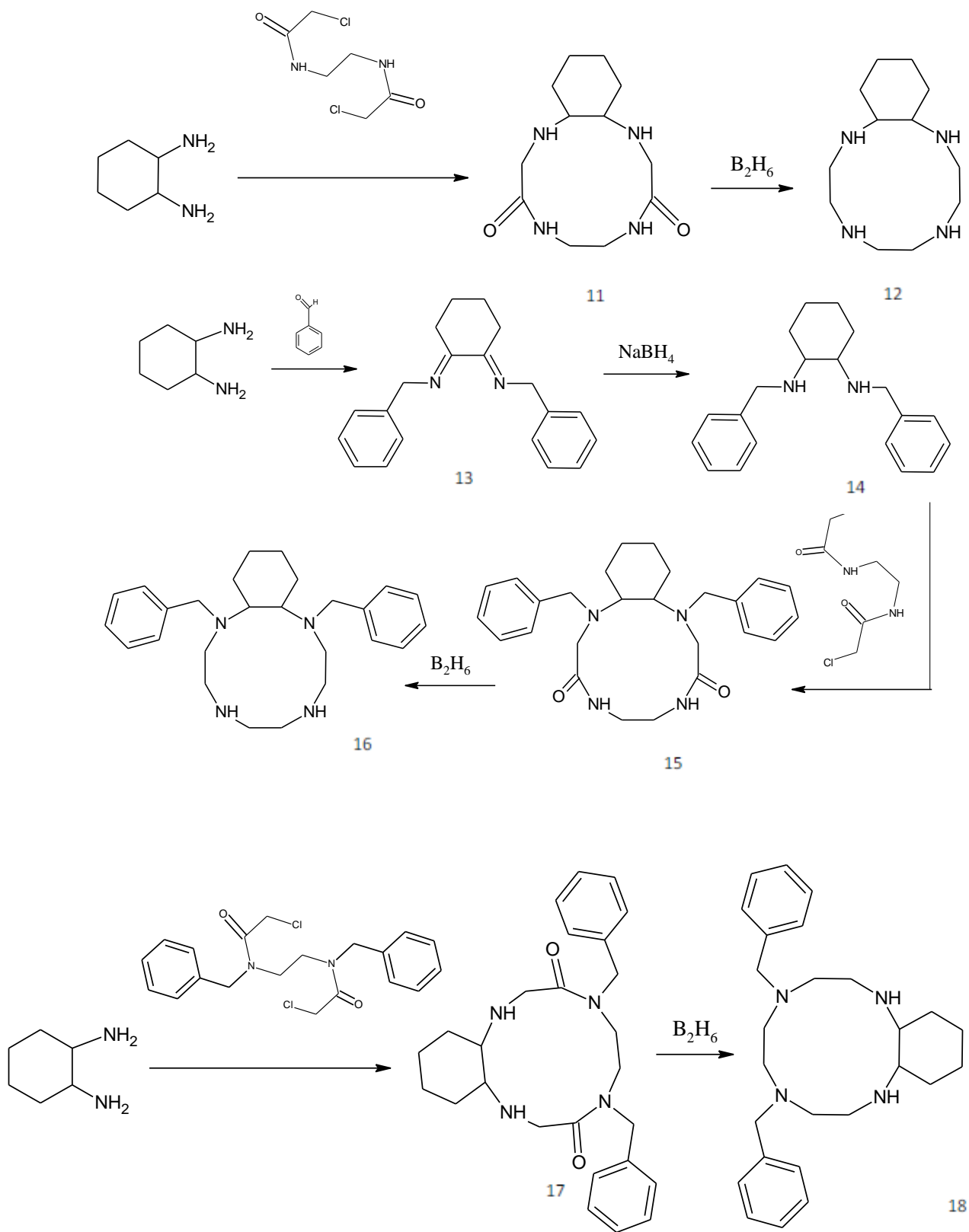
Příprava prekurzorů použitých v syntézách makrocyclických sloučenin





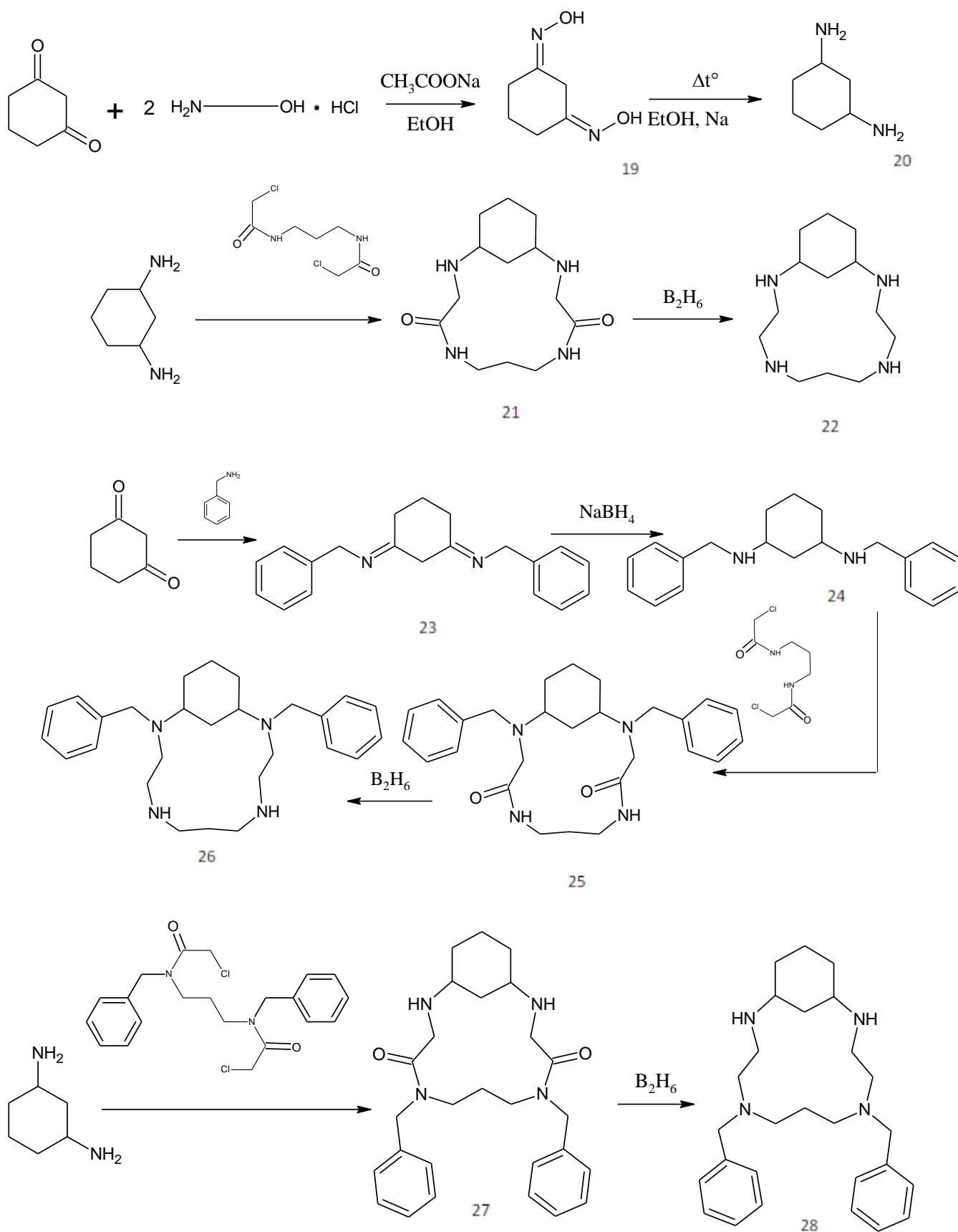
Schema 2

Příprava popsaneho makrocyklu a jeho substituovaných derivátů



Schema 3

Syntéza nové makrocyclické sloučeniny odvozené od cyklamů



3. Experimentální část

3.1 Obecná část

NMR spektra byla měřena na přístroji Varian VNMRs 300. ^1H NMR spektra (300 MHz) byla měřena za teploty 25°C v CDCl_3 nebo CD_3OD . Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan. ^{13}C NMR spektra (75 MHz) byla měřena za stejných podmínek, s použitím protonového dekaplingu.

LC-MS spektra byla měřena na přístroji SHIMADZU QP 2010 s EI ionizací. ESI hmotnostní spektra byla měřena v pozitivním modu, a to na přístroji ESQUIRE 3000 od firmy Bruker.

K TLC byly používány desky KIESELGEL 60 F254 od firmy Merck. Latky byly detekovány jak pod UV zářením (254 nm), tak i detekčními roztoky pro TLC. Činidla pro detekci na TLC :

Anisaldehydové : 15 ml p-anizaldehydu, 4 ml AcOH, 12,5 ml konc. H_2SO_4 , 340 ml EtOAc

Ninhydrinové : 1 % -ní roztok ninhydrinu v EtOH

2% roztok CuSO_4

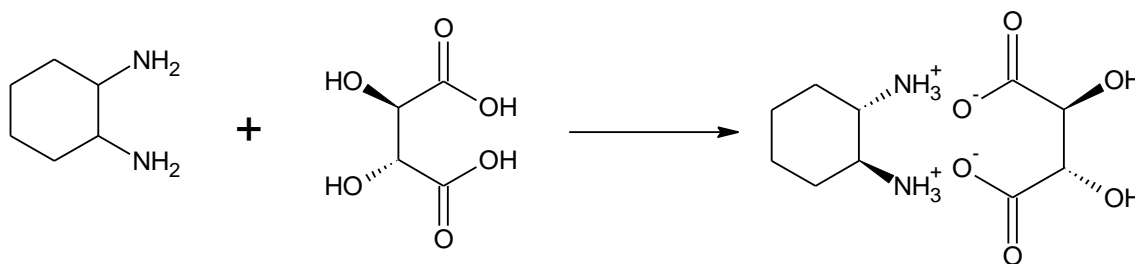
Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu 60-200 μm od firmy Merck.

Teploty tání byly stanovované na Koflerově výhřevném bloku a nejsou korigované.

Všechny použité chemikálie byly od firem Aldrich, Fluka, Merck a Lachema.

3.2 Syntetická část

3.2.1. (R,R)- 1, 2- diaminoniumcyklohexan mono tartare salt(1)



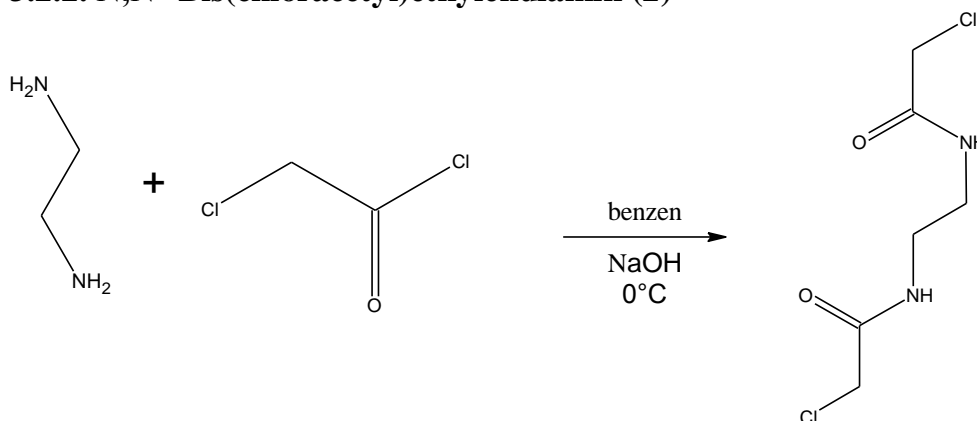
Reakce byla provedena podle postupu v lit.[21]

Do trojhrdlé baňky bylo vloženo 15,8 g (104,7 mmol) kyseliny vinné a 42 ml destilované vody. Směs byla míchána při RT a po rozpuštění kyseliny vinné bylo do reakční směsi za míchání přikapáno 25 ml (208,4 mmol) 1,2-diaminocyklohexanu tak, aby teplota nepřesáhla 70°C. Poté bylo přikapáno 10,5 ml ledové kyseliny octové tak, aby teplota nepřesáhla 90°C. Dále byla bílá sraženina míchána při RT 2 hodiny. Následně byla směs zchlazena na 5°C a ponechána stát 2 hodiny. Směs byla vakuově přefiltrována a promyta 20 ml 5°C vody a 5 x 10 ml MeOH. Bílá pevná látka byla ponechána filtrovat vzduchem 1 hodinu.

Výtěžek: 20,8g (37%)

Bod tání: 263°C

3.2.2. N,N'-Bis(chloracetyl)ethyldiamin (2)



Reakce byla provedena podle postupu v lit.[12]

Připraveny roztok 2-chloracetylchloridu (0,24 mol; 20 ml) v benzenu (50 ml) byl pomalu přikapán do směsi ethylendiaminu (8 ml; 0,12 mol) a hydroxidu sodného (120 ml; 5M). Reakční směs byla intenzivně míchána na magnetické míchačce a chlazena v ledové lázni (led – NaCl). Vznikala bílá sraženina. Po přikapaní veškerého roztoku 2-chloracetylchloridu v benzenu byla vzniklá sraženina odsáta na fritě. Pětkrát byla promyta vodou a nechána prosávat vzduchem do té doby, než hmota dostala podobu sypkých krystalů. Krystaly byly rozpuštěny za tepla v takovém množství ethanolu, aby vznikl přibližně nasycený roztok. Pote byl roztok nechán dva dny krystalovat. Krystaly byly odsáty na fritě a dosušeny na Petriho misce na vzduchu za laboratorní teploty.

Výsledek byly bílé krystaly.

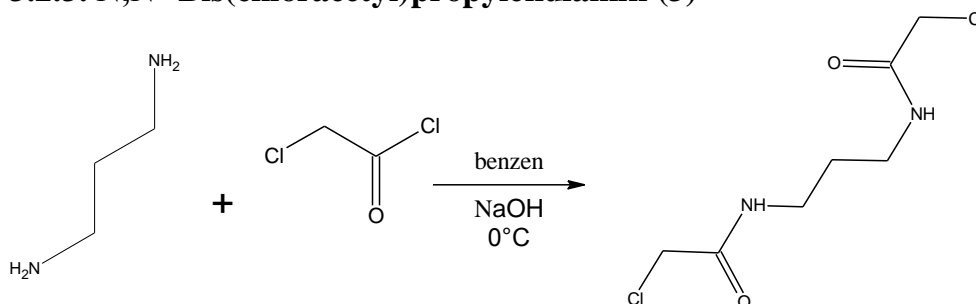
Výtěžek: 6,46 g (25%)

Bod tání: 173-174°C

$^1\text{H NMR}$: (CD_3OD) δ 3.37 s (4H, $-\text{CH}_2-\text{NH}$), 4.05 s (4H, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$), 4.76 s (2H, $-\text{N}-\text{H}$)

$^{13}\text{C NMR}$: (CD_3OD) δ 40.2 (2C, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$), 43.1 (2C, $-\text{CH}_2-\text{NH}$), 169.8 (2C, $-\text{C}=\text{O}$)

3.2.3. N,N'-Bis(chloracetyl)propylendiamin (3)



Reakce byla provedena podle postupu v lit.[13]

Připraveny roztok 2-chloracetylchloridu (0,29 mol; 24 ml) v benzenu (50 ml) byl pomalu přikapáván do směsi propylendiaminu (11 ml; 0,13 mol) a hydroxidu sodného (120 ml; 5 M). Reakční směs byla intenzivně míchána na magnetické míchačce a chlazena v ledové lázni (led – NaCl). Pote byla baňka s lázni obalena mikrotenovým sáčkem, pro lepší zachování nízké teploty v soustavě. Vznikala bílá sraženina. Po přikapaní veškeré směsi 2- chloracetylchloridu a benzenu byla vzniklá sraženina odsáta na fritě. Pětkrát byla promyta vodou a nechána prosávat vzduchem do té doby, než hmota dostala podobu sypkých krystalů. Surový produkt byl rozpuštěn v takovém

množství ethanolu, aby vznikl přibližně nasycený roztok. Po mírném zahřátí, pro lepší rozpustění, byl nechán roztok dva dny krystalovat za laboratorní teploty. Vzniklé krystalky byly odsáty na fritě a nechány schnout na Petriho misce na vzduchu za laboratorní teploty. Výsledek byly nažloutlé krystaly.

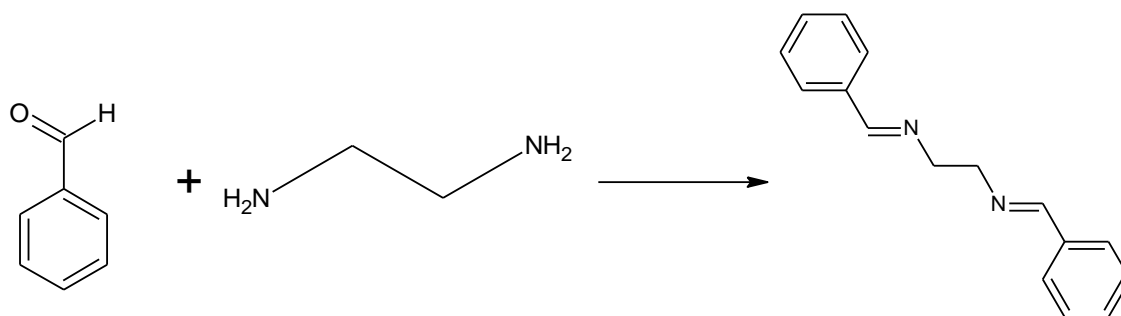
Výtěžek: 8,69 g (29 %)

Bod tání: 127°C

¹H NMR : (CD₃OD) δ 1.73 pentet (2H, C-CH₂-C), 3.28 q (4H, -CH₂-N), 4.05 s (4H, -CH₂-Cl), 4.84 s (2H, N-H)

¹³C NMR : (CD₃OD) δ 29.9 (1C, C-CH₂-C), 38.0 (2C, CH₂-N), 43.1 (2C, -CH₂-Cl), 169.4 (2C, C=O)

3.2.4. N,N'- Dibenzylethan- 1,2- diimin (4)



Reakce byla provedena podle postupu v lit.[14]

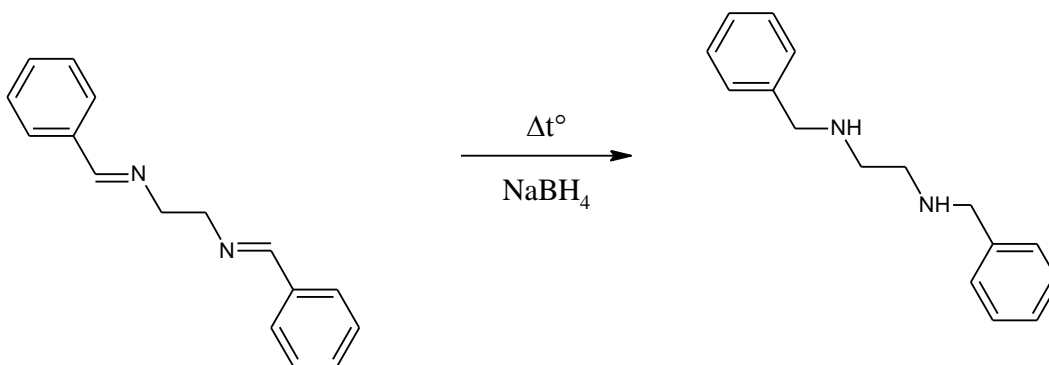
V kulaté baňce bylo rozpuštěno 35 g (0,3 mol) benzaldehydu ve 400 ml MeOH. Za míchání bylo do reakční směsi přikapáno 10 g (0,165 mol) EDA rozpuštěného v 50 ml MeOH. Dále byla směs míchána při RT 1 hodinu a následně zchlazen na 5°C. Přebytný MeOH byl odpařen na RVO a k odparku bylo přidáno 90 ml benzenu a byla provedena azeotropická destilace při 95°C po dobu 3 hodin. Poté byla směs odpařena na RVO. Výsledek byla žlutá olejovitá kapalina, která následně zkrystalizovala. Byla získána žlutá krystalická látka.

Výtěžek: 21,6 g (55 %)

Bod tání: 54°C

¹H NMR : (CDCl₃) δ 3.96 singlet (4H, =N(CH₂)₂ N=), 7.33 – 7,40 m (6H, ArH), 7.62–7.70 m (4H, ArH), 8.20 s (2H, 2x CH=N-)
¹³C NMR : (CDCl₃) δ 61.7 (N-C-C-N), 128.2, 128.5, 13.6, 136.2 (C^{Ar} CH=), 162.8 (CH=N)

3.2.5. N,N'- Dibenzylethan- 1,2- diamin (5)



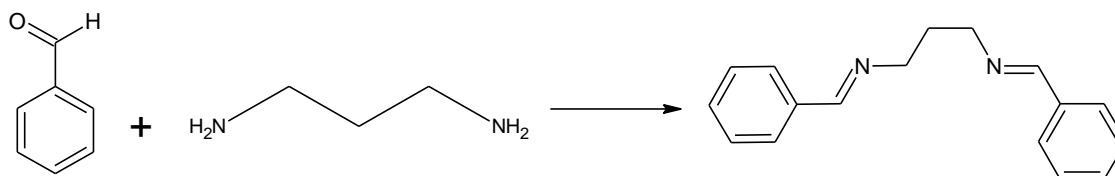
Reakce byla provedena podle postupu v lit.[15]

K míchané směsi 9,5g (40 mmol) Dibenzylethan- 1,2- diiminu v 300 ml EtOH bylo po troškách přidáno 2,27g (60 mmol) NaBH₄. Reakční směs byla míchána při 55-60°C po dobu 2 hod. a poté ponechána zchladnout 1 hod. při RT. Dále byla reakční směs odpařena a bylo přidáno 50 ml EtOAc a po rozpuštění ještě 50 ml vody. Vodná fáze byla vytřepána ještě 2x20 ml EtOAc. Zbytek byl vysušen MgSO₄. Výsledkem byla hnědá kapalina.

Výtěžek: 4,89 g (51%)

NMR vykazuje přítomnost produktu, ale silně znečištěného.

3.2.6. N,N'- Dibenzylpropan- 1,2- diimin (7)



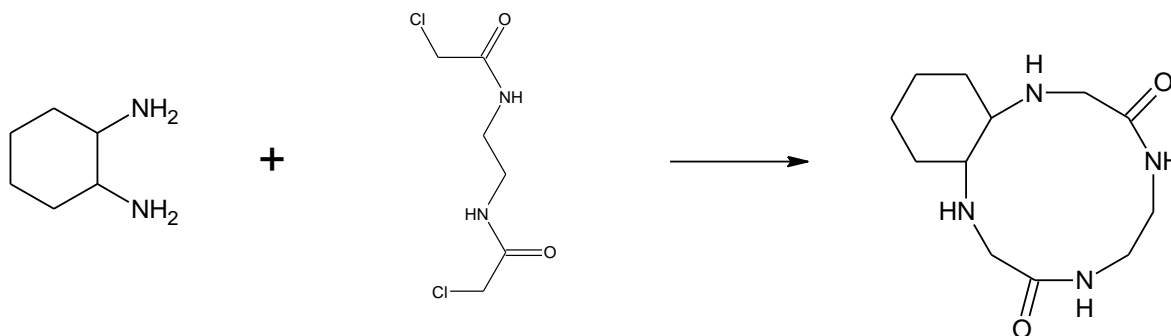
Reakce byla provedena podle postupu v lit.[16]

Do kulaté baňky bylo vloženo 5 g (67,4 mmol) propylen-1,3-diaminu rozpuštěného v 100 ml 96% EtOH. Za míchání pod zpětným chladičem při 80°C bylo do reakční směsi přikapáno 14,3 g (134,9 mmol) benzaldehydu v 15 ml EtOH. Směs byla míchána pod zpětným chladičem 3 hodiny. Prebytečný EtOH byl odpařen na RVO a k odparku bylo přidáno 80 ml benzenu a byla provedena azeotropická destilace při 95°C po dobu 3 hodin. Poté byla směs odpařena na RVO, výsledek byla žlutá olejovitá kapalina.

Výtěžek: 11,7g (72%)

¹H NMR : (CDCl₃) δ 2.25 m (2H, =N-CH₂-CH₂-CH₂-N=), 3.75 m (4H, =N-CH₂-CH₂-CH₂-N=), 7.41 – 7.82 m (10H, ArH)

3.2.7. 2,5,8,11 – tetraazabicyklo[10,4,0] hexadekan-4,9-dion (11)



Reakce byla provedena podle postupu v lit.[17]

Do 11 kulaté baňky bylo odváženo 2,5 g (11,7 mmol) N,N'-ethane-1,2-diylbis(2-chloroacetamidu) a přilito 0,7 l suchého acetonitrilu. K roztoku bylo přidáno 22,6 g bezvodého K₂CO₃ a 1,41 ml (11,7 mmol) cyklohexan 1,2 diaminu. Směs byla míchána pod zpětným chladičem 20 hod. Po zastavení reakce byla pevná látka odsáta na fritě a organická fáze byla zakoncentrována na cca 150 ml. Po zakoncentrování vznikaly bílé krystaly za RT.

Výtěžek: 1,08g (37%)

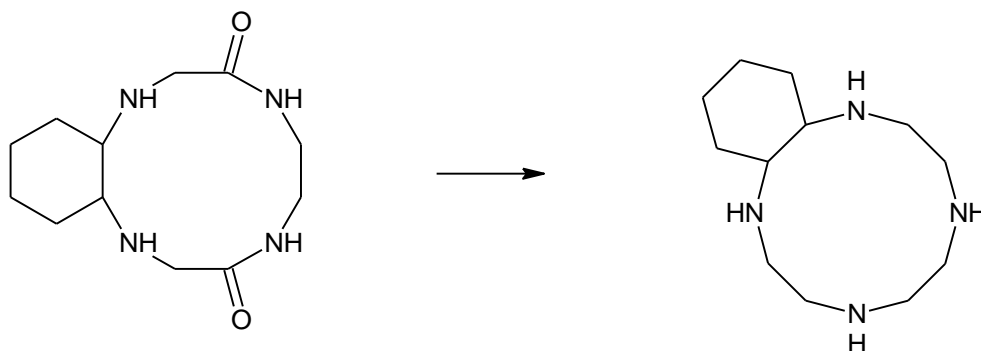
Bod tání: 207,4°C

¹H NMR : (CD₃OD) δ 1.19 – 1.22 m (4H, -NH-(CH-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-CH)-NH-), 1.66 – 1.93 m (4H, -NH-(CH-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-CH)-NH-), 2.43 – 2.45 m (2H, -NH-(CH-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-CH)-NH-), 3.07 – 3.12 m (4H, -NH-CH₂-CH₂-NH-), 3.21 – 3.26 m (2H, -NH-

CH₂-CO-), 3.63 – 3.66 m (2H, -NH-CH₂-CO-), 4.56 br. s (4H, -NH-)

¹³C NMR : (CD₃OD) δ 24.8 (-NH-(CH-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-CH)-NH-), 30.6 (-NH-(CH-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-CH)-NH-),, 38.4 (-NH-CH-), 48.3 (-CONH-CH₂), 58.3 (-NH-CH₂-CO-), 174.9 (-CONH-)

3.2.8. 2,5,8,11 – tetraazabicyklo[10,4,0] hexadekan (12)

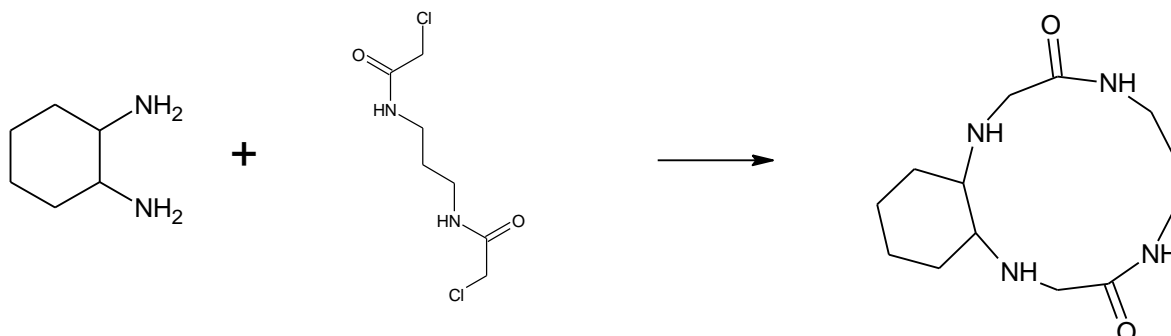


Reakce byla provedena podle postupu v lit.[17]

Do 100ml baňky bylo přidáno 0,68g (2,67 mmol) krystalické látky 11 a následně bylo najednou přidáno 27 ml roztoku 1 M B₂H₆ v tetrahydrofuranu a bylo. Směs byla zahřívána přes noc pod zpětným chladičem. Po ochlazení na RT byla po kapkách přidávána voda do úplného vymizení BH₃. Směs byla vakuově odpařena dosucha. K odparku bylo přilito 37 ml 6 M HCl a směs byla zahřívána na 100°C pod zpětným chladičem přes noc. Poté byla směs zchlazena, vakuově odpařena dosucha a poté rozpuštěna v minimálním množství vody. Po rozpuštění byl přidán LiOH.H₂O do pH 11. Vodná fáze byla extrahována 4x20 ml dichlormetanu. Organická fáze byla vysušena MgSO₄ a odpařena. Výsledek byla bílá látka, která na NMR analýze vykazuje směs více látek, které nebyly identifikovány.

Výtěžek: 0,14g (20%)

3.2.9. Dodecahydro-1,4,8,11-benzotetraazacyclotridecine-3,9-dione(10)



Reakce byla provedena podle postupu v lit.[17]

Do 11 kulaté baňky bylo odváženo 2,66 g (11,7 mmol) N,N'-propane-1,3-diylbis(2-chloroacetamidu) a přilito 375 ml suchého acetonitrilu. K roztoku bylo přidáno 29,5 g bezvodého K₂CO₃ a 1,4 ml (11,7 mmol) cyklohexan 1,2 diaminu. Směs byla míchána pod zpětným chladičem 20 hod. Po zastavení reakce byla pevná látka odsáta na fritě a organická fáze byla odpařena na RVO. Vzniklá olejovitá kapalina byla rozpuštěna v minimálním množství methanolu ze kterého za RT krystaloval bílý produkt.

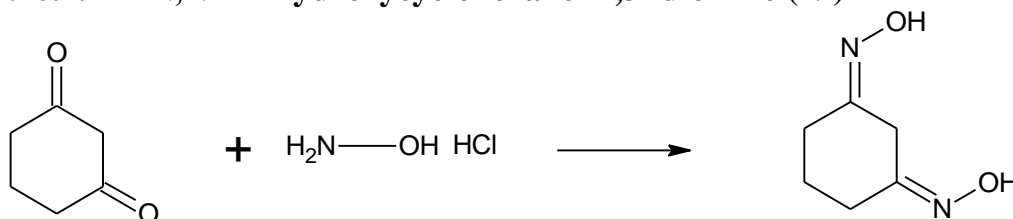
Výtěžek: 0,2 g (6%)

Bod tání: 232,9°C

¹H NMR : (CD₃OD) δ 1.0 – 1.25 a 1.67 – 1.8 m (8H, -NH-(CH-(CH₂)₄-CH)-NH-), 1.82 – 2.0 m (2H, -CONH-CH₂-CH₂-CH₂-NHCO-), 2.09 – 2.17 m (2H, -HN-CH-), 3.07 – 3.21 m (4H, -CONH-CH₂-CH₂-CH₂-NHCO-), 3.41 – 3.47 a 3.62 – 3.7 m (4H, -NH-CH₂-CO-), 4.12 br. s (4H, -NH-)

¹³C NMR : (CD₃OD) δ 25.3 (-NH-(CH-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-CH)-NH-), 28.0 (-CO-NH-CH₂-CH₂-CH₂-HN-CO-), 33.1 (-NH-(CH-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-CH)-NH-), 39.4 (-NH-CH-), 51.0 (-NH-CH₂-CO-), 64.0 (-CO-NH-CH₂-), 173.6 (-CO-NH-)

3.2.10.1. N,N'- Dihydroxycyclohexane- 1,3- dioxime (19)



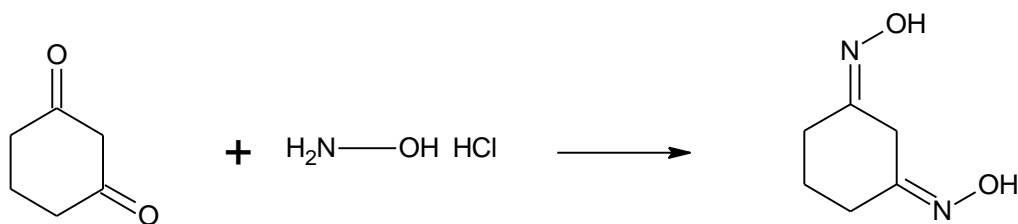
Reakce byla provedena podle postupu v lit.[18]

Do 11 kulaté baňky bylo vloženo 11g (0,1 mol) cyklohexan-1,3-dionu v 100 ml H₂O. Směs byla zchlazena na 0°C a bylo přidáno 34 g (0,5 mol) hydroxylaminu hydrochloridu. Během 15 min byl přikapán roztok KOH (w=20%) za míchání. Dále byla RS zahřívána 2 hod. a nakonec zchlazena na 0°C. Po zchlazení byl přidán suchý led, čímž byla směs neutralizována na pH 8 a následně přidán pevný NaCl. Sraženina byla odsáta na fritě a rekrystalována z vody. Výsledek byla hnědá krystalická látka – hydrochlorid.

Výtěžek: 14,34g (68%)

Bod tání: 256°C (rozklad)

3.2.10.2. N,N'- Dihydroxycyclohexane- 1,3- dioxime (19)



Reakce byla provedena podle postupu v lit.[19]

Do 250ml baňky bylo odváženo 5,16 g (74,2 mmol) hydroxylaminu hydrochloridu a 3,36 g (29,9 mmol) cyklohexan-1,3-dionu a 6,15 g bezvodého octanu sodného. Do směsi bylo přidáno 30 ml absolutního EtOH a směs byla míchána 15 min. za laboratorní teploty. Poté byla reakce ukončena a směs byla extrahována 2 x 30 ml CHCl₃. Reakční směs byla odpařena na RVO a pevná látka byla promyta vodou. Produktem byla bílá pevná látka. Z vodné fáze poté ještě vykrystaloval další produkt.

Průběh reakce byl sledován na TLC (EtOAc/EtOH 4:1, detekce ninhydrinem)

Výtěžek: 3,49 g (85%)

Bod tání: 158,7°C

¹H NMR : (CD₃OD) δ 1.77 m (2H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.554 m (4H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 3.09

s (2H, -N=C-CH₂-C=N-), 4.54 br. s (2H, =N-OH)

¹³C NMR : (CD₃OD) δ 19.42 (-CH₂-CH₂-CH₂-), 24.96 (-CH₂-CH₂-CH₂-), 35.16 (-N=C-CH₂-C=N-), 157.10 (-C=N-OH)

IR(ν/ cm⁻¹) KBr: 982, 1658, 2896, 3400

m/z : [pro C₆H₁₀N₂O₂ M= 142,1] ; M=143,1 [M+H⁺]⁺

3.2.11. Cyklohexan-1,3-diamin (20)



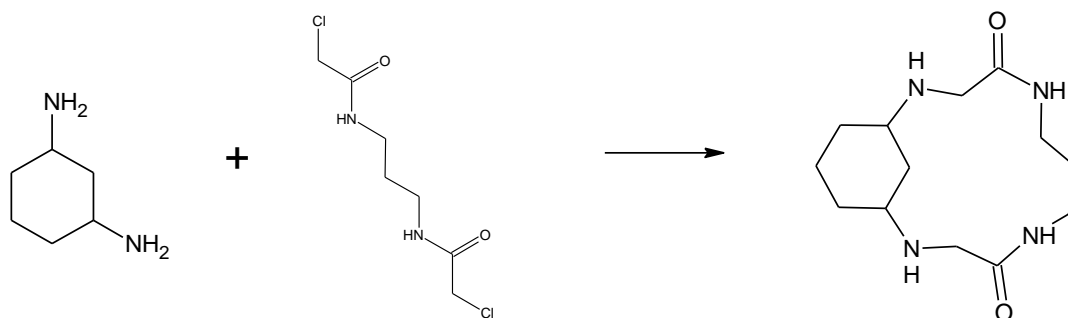
Do 250ml baňky bylo odváženo 2 g (14,06 mmol) N,N'- Dihydroxycyklohexan- 1,3-dioximu a přilito 50 ml absolutního EtOH. Po přivedení k varu a rozpuštění výchozí látky bylo přidáno 10 g Na a přilito 50 ml abs. EtOH. Po rozpuštění Na byla reakce zastavena a směs byla ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Po vychladnutí reakční směs ztuhla a byla přidávána voda do úplného rozpuštění. Poté byl roztok odpařen na RVO na cca 75 ml. Na povrchu vodné fáze se již vylučoval amin. Roztok byl vytřepán 3x 30 ml DCM. Organická fáze byla vysušena MgSO₄ a odpařena na RVO. Produktem byla hnědá olejovitá hmota. Směs cis trans izomerů.

Výtěžek: 1,38 g (85%)

Průběh reakce byl sledován na TLC (MeOH/NH₄OH 20:1, detekce ninhydrinem)

m/z : [pro C₆H₁₄N₂ M= 114,19] ; M=115,12 [M+H⁺]⁺

3.2.12. 2,5,9,12-tetraazabicyclo[11.3.1]heptadecane-4,10-dione (21)



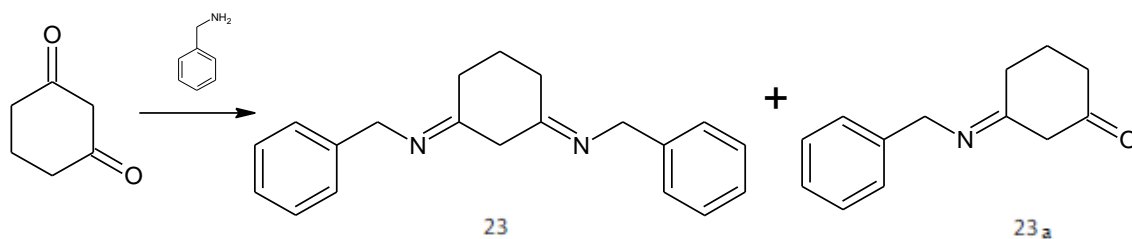
Reakce byla provedena podle postupu v lit.[17]

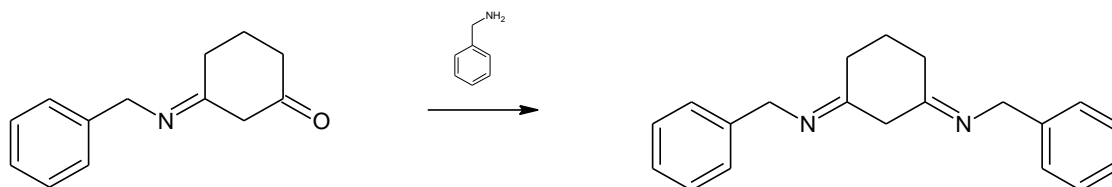
Do 1l kulaté baňky bylo odváženo 2,26 g (9,98 mmol) N,N'-propane-1,3-diylbis(2-chloroacetamidu) a přilito 375 ml suchého acetonitrilu. K roztoku bylo přidáno 24,5 g bezvodého K_2CO_3 a 1,14 g (9,98 mmol) cyklohexan 1,3 diaminu. Směs byla míchána pod zpětným chladičem 20 hod. Po zastavení reakce byla sůl odsáta na fritě a organická fáze byla odpařena na RVO. Vzniklá olejovitá kapalina byla rozpuštěna v ethanolu, vzniklá sraženina byla odfiltrována a ze zbylého roztoku vykrystaloval bílý produkt.

Výtěžek: 0,088 g (3,2%)

m/z : [pro $C_{13}H_{24}N_4O_2$ M= 268,3] ; M=269,2 $[M+H]^+$

3.2.13. N,N'- Dibenzylcyklohexan- 1,3- diimin (23, 23a)





Reakce byla provedena podle postupu v lit.[20]

Do kulaté baňky bylo vloženo 5g (0,044 mol) cyklohexan- 1,3- dionu ve 100 ml EtOH. Za míchání pod zpětným chladičem bylo přikapáno 10,24 (0,093 mol) benzylaminu v 15 ml EtOH. Reakční směs byla míchána pod zpětným chladičem 3 hodiny. Poté byla směs odpařena na RVO. Dále byla provedena TLC a bylo zjištěno že ne všechna výchozí látka zreagovala, proto byla provedena azeotropická destilace. K reakční směsi bylo přidáno 100 ml benzenu a 5 ml benzylaminu. Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem přes noc. Nakonec byla provedena sloupcová chromatografie EtOAc : EtOH 4 : 1 a produkt byl vysušen MgSO₄. Výsledkem byly žluté krystaly 23a. Následně bylo provedeno azeotropické zahřívání látky 23a v benzenu za přítomnosti nadbytku benzylaminu po dobu 48 hod. Reakční směs byla poté odpařena na RVO a byla provedena chromatografie (EtOAc:EtOH 1:1) Výsledek byla oražová olejovitá látka. Podle NMR spekter směs látek 23 a 23a. Látka byla bez následného čištění použita do další reakce.

Výtěžek: 6,7 g (52,7%)

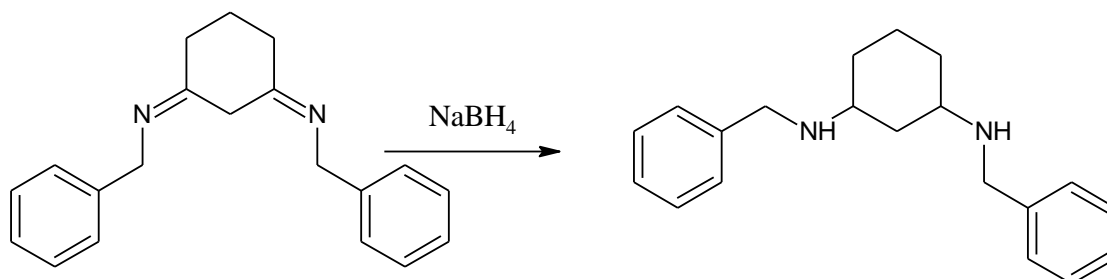
23a ¹H NMR : (CDCl₃) δ 1.96 m (-C-CH₂-CH₂-CH₂-C), 2.28 a 2.38 m (4H, -C-CH₂-CH₂-CH₂-C), 4.21 d (2H, -CH₂-Ar), 5.15 s (1H, -CO-CH₂-C=N-), 5.36 br. s (1H, -CO-CH₂-C=N-), 7.25 – 7.36 m (5H, ArH)

¹³C NMR : (CDCl₃) δ 22.0 (-N=C-CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 29.6 (-N=C-CH₂-CH₂-), 36.4 (O=C-CH₂-CH₂-), 47.2 (O=C-CH₂-C=N-), 97.3 (-CH₂-Ar), 127.7 (1C Arom), 127.9 (2C Arom), 128.9 (2C Arom), 136.8 (1C Arom), 164.4 (-N=C), 197.4 (O=C)

m/z : [pro C₁₃H₁₅NO M= 201,1] ; M=202,1 [M+H⁺]⁺, M=224,2 [M+H⁺+Na]

m/z : [pro C₂₀H₂₂N₂ M= 290,4] ; M=292,4 [M+H⁺]⁺

3.2.14. N,N'- Dibenzylcyklohexan- 1,3- diamin (24)



Reakce byla provedena podle postupu v lit.[20]

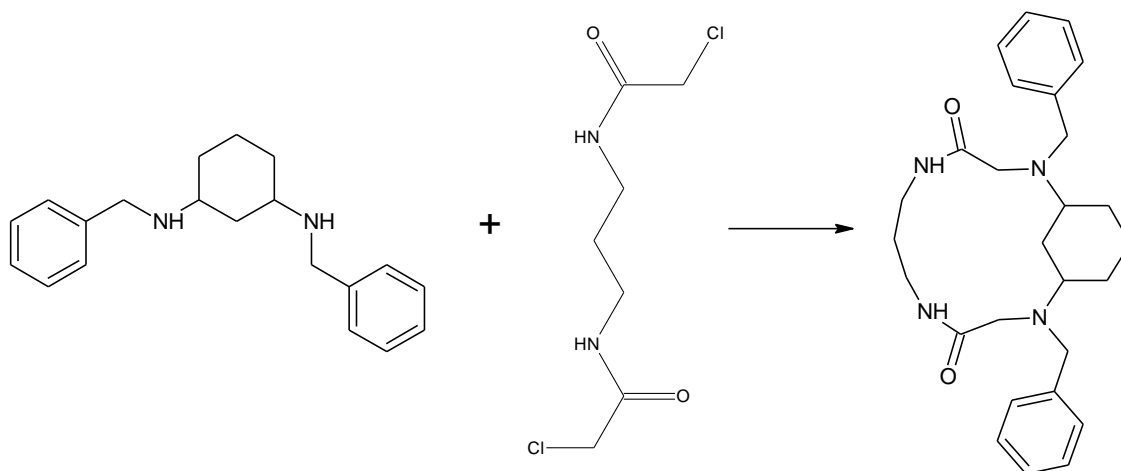
Do kulaté baňky bylo vloženo 0,5 g N,N'- Dibenzylcyklohexan- 1,3- diiminu (1,7 mmol) v 7 ml EtOH a bylo přidáno 0,26 g (6,8 mol) NaBH₄. Směs byla míchána za RT 2 hod. a poté byla směs zchlazena na 0°C a byl přidán 1 ml vody. Roztok byl odpařen na RVO. Následně bylo přidáno ještě 10 ml vody a vodný roztok byl vytřepán 3 x 10 ml DCM. Organická fáze byla odpařena a výsledkem byla hnědý olej, který byl následně podroben sloupcové chromatografii (EtOAc:EtOH 1:1). Výsledek směs cis - trans izomerů.

Výtěžek: 0,294 g (58%)

¹H NMR : (CD₃OD) δ 1.13 – 1.20 m (2H, HN-CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH-NH), 2.0 – 2.4 m (4H, HN-CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH-NH), 3.30 – 3.33 m (2H, HN-CH-CH₂-CH-NH), 3.56 m (1H, -NH-CH-), 3.74 s (4H, CH₂-Ar), 4.35 m (1H, -NH-CH-)

¹³C NMR : (CD₃OD) δ 23.3 (HN-CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH-NH), 30.7 a 39,5 (HN-CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH-NH), 44.0 (NH-CH-), 53.3 (2C, NH-CH₂-Ar), 58.3 (NH-CH-), 128.5 (1C Arom), 129.4 (2C Arom), 129.6 (2C Arom), 140.3 (1C Arom)

3.2.15. N²,N⁵ - dibenzyl 2,5,9,12-tetraazabicyclo[11.3.1]heptadecane-4,10-dione (25)



Reakce byla provedena podle postupu v lit.[17]

Do kulaté baňky bylo odváženo 1,41 g (4,7 mmol) N,N'-Dibenzylcyclohexan- 1,3-diaminu a 0,973 g (4,7 mmol) N,N'-Bis(chloroacetyl)propylendiaminu. Bylo přidáno 120 ml CH₃CN a 10 g Na₂CO₃. Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 20 hod. Po zastavení reakce byla pevná látka odsáta na fritě a organická fáze byla odpařena na RVO. Nakonec byla provedena chromatografie DCM:MeOH (20:1). Výsledek byla nažloutlá krystalická látka.

Výtěžek: 0,064 g (3 %)

¹H NMR příliš komplikované spektrum na řešení, vzorek nebyl úplně čistý

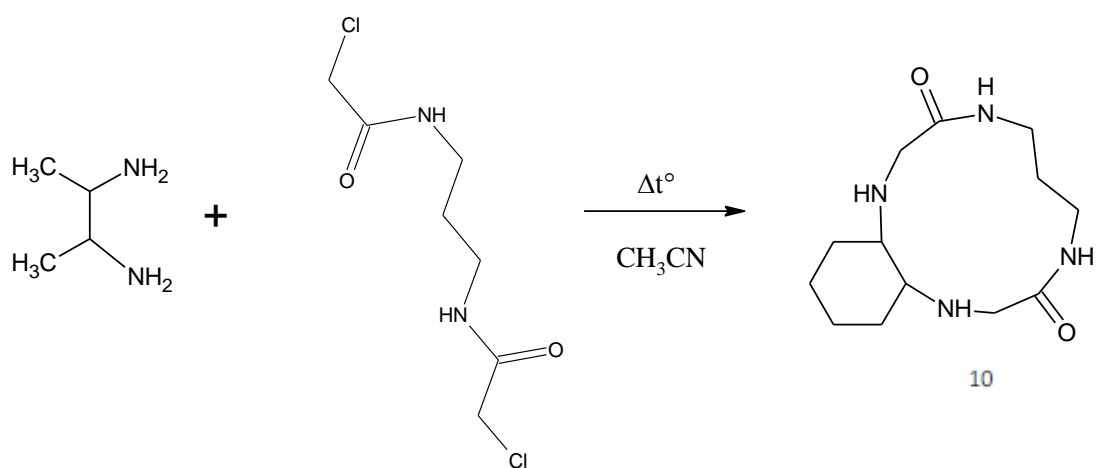
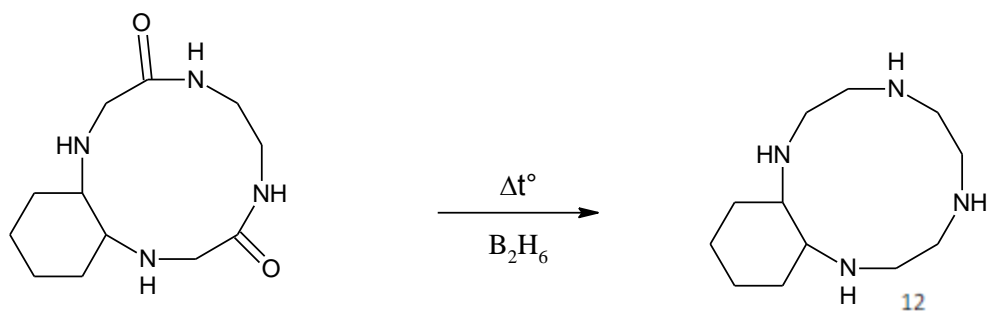
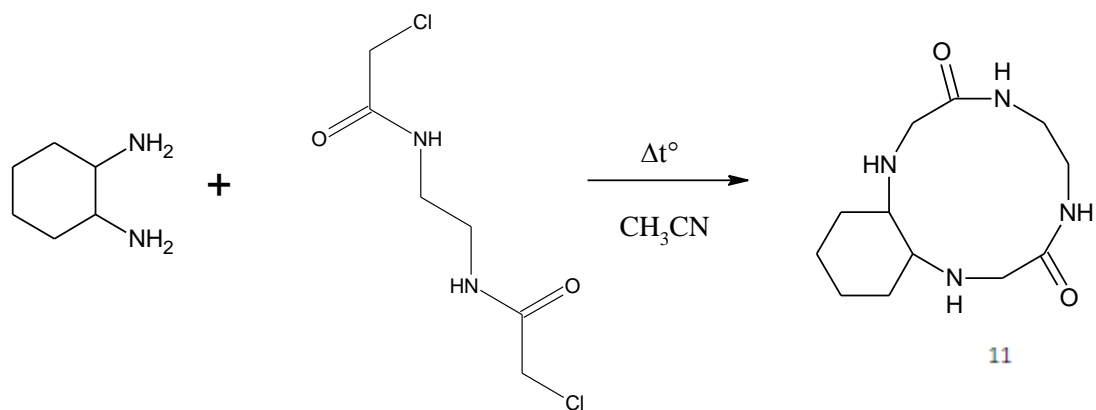
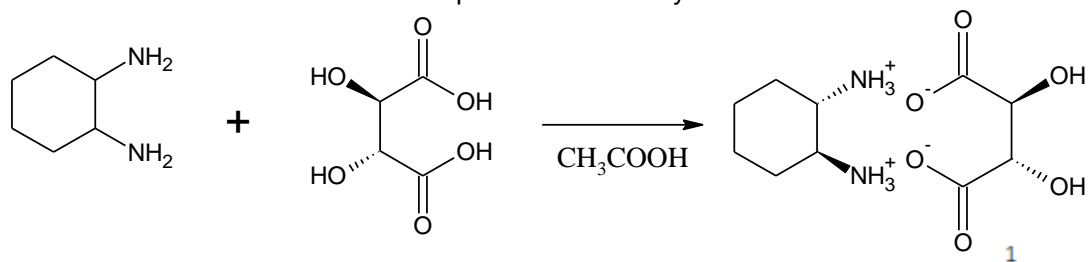
¹³C NMR : (CDCl₃) δ 29.7 (-N-CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH--N), 30.9 (-CO-NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CO-), 35.5 (-N-CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH-N-), 36.0 (-N-CH-CH₂-CH-N-), 42.7 (-CO-NH-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CO-), 53.5 (-N-CH-CH₂-CH-N-), 57.3 (-N-CH₂-CO-), 59.7 (-N-CH₂-Ar), 127.7 (2C Arom), 128.7 (4C Arom), 129.0 (4C Arom), 137.7 (2C Arom), 166.4 (-CO-NH-)

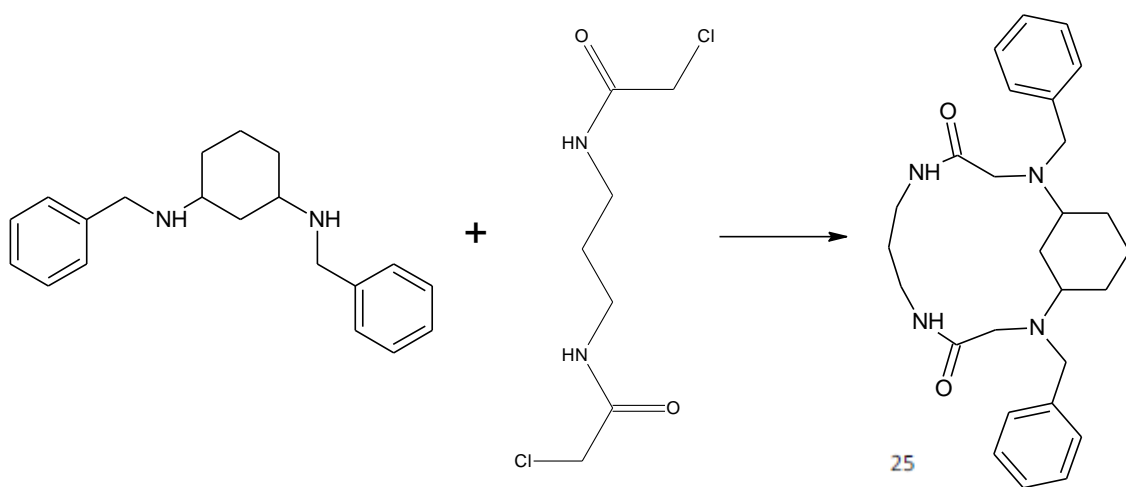
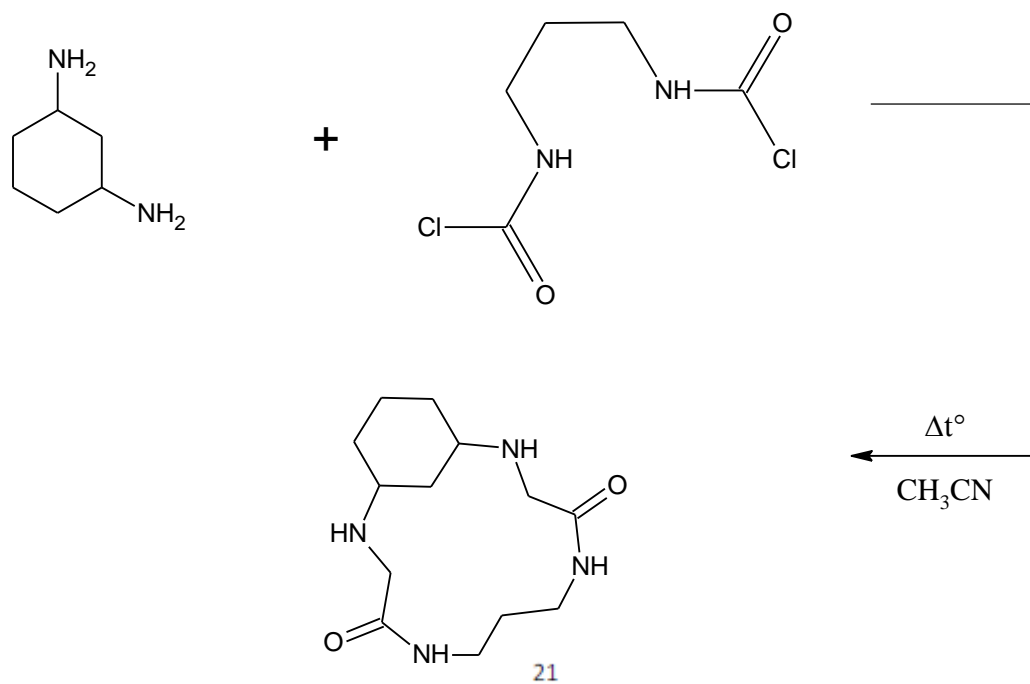
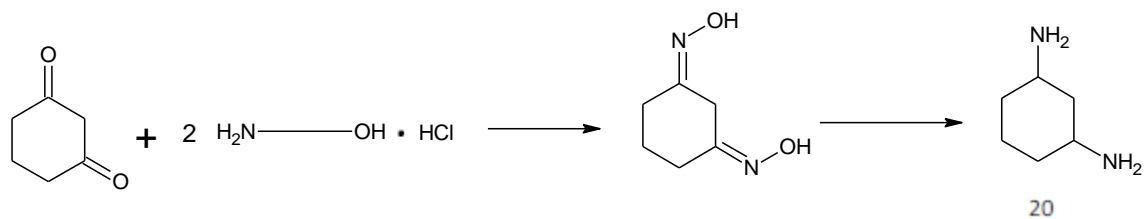
m/z : [pro C₂₇H₃₆N₄O₂ M= 448,2] ; M=449,2 [M+H]⁺

4. výsledky a diskuze

Při přípravě potřebných výchozích diamino derivátů 5, (8), 14, 24 se ukázalo, že redukce připravených dibenzylimino derivátů tetrahydroboritanem sodným neprobíhá v našem provedení tak jednoznačně, jak bylo deklarováno v literatuře [15]. Čistící operace aminových derivátů jsou značně obtížné a dochází při nich k nemalým ztrátám, pokud je čištění menších množství alespoň trochu úspěšné. Proto jsme v některých případech (látky 5 a 24) pokračovali v syntéze i z ne úplně čistou látkou. U cyklických diaminů dále přistupuje i problém cis – trans izomerace. Závírání makrocyclů “crablike” reakcí vyžaduje, aby diamin měl správnou konfiguraci na obou chirálních centrech, protože jinak se cyklus nemůže uzavřít. V průběhu bakalářské práce jsme tak museli ustoupit od přípravy některých dibenzylových derivátů (16, 18, 28). Zaměřili jsme se tudíž na přípravu nechráněných makrocyclů se zabudovanou cyklohexanovou jednotkou. Ale už při přípravě popsaného makrocyclu 12, který byl pro nás modelovou látkou, jsme opět neuspěli při redukci. Redukci amidické skupiny jsme prováděli zakoupeným 1M roztokem diboranu v tetrahydrofuranu. Přestože jsme vycházeli z čistého, krystalického diamidu, získali jsme produkt ve velmi malém výtěžku. Redukce látky 11 vedla k získání bohaté směsi látek které nebyly dále identifikovány. Ani čistící operace pomocí sloupcové chromatografie nebyla úspěšná, což bylo důvodem proč nebyla provedena ani redukce diamidu 10, 21, 25. Z časových důvodů pak nebylo přistoupeno k vyzkoušení redukce připravených makrocyklických diamidů jinými redukčními činidly např. tetrahydrohlinitanem litným.

Schema 3
Připravené sloučeniny





5. Závěr

Tato bakalářská práce studovala přípravu makrocyclů dle patentu a proběhla syntéza nové látky. V první části byla připravena již existující látka. V druhé části byly připraveny látky potřebné k syntéze cílové sloučeniny. Ve třetí části proběhla příprava nových látek a jejich určení. Tím byla dokončena syntéza v nízkém úhrnném výtěžku 3,2 % [21] a 3 % [25].

Nově připravená látka je připravena pro další zpracování, zavedení požadovaného kovu a měření potřebných hodnot. Cílem by mělo být zvýšení stability komplexu.

6. Seznam zkratek a jednotek

CA – contrast agent

DOTA - kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctova

DTPA - kyselina diethylentriaminpentaoctva

EDA – ethylen diamin

EtOAc - ethyl-acetat

EtOH - ethanol

MION - monocrystalline irone oxide nanopreparation

MRI - magnetic resonance imaging

NMR - nuclear magnetic resonance

PET – positron emission tomography

SA - square-antiprismatic

SIPO - superparamagnetic iron oxide

SPECT - single-photon emission computed tomography

TLC - chromatografie na tenke vrstvě

TLC - thin layer chromatography

TSA - twisted square-antiprismatic

USIPO - ultrasmall superparamagnetic iron oxide

7. Literatura

- [1] P. FOUSKOVÁ – LEBDUŠKOVÁ, *PhD. Thesis*, Univerzita Karlova, **2006**
Research,; **2005**, 9, 605-607
- [2] <http://web.natur.cuni.cz/anorchem/19/Vyzkum.htm>
- [3] JOHN M. OLLINGER AND JEFFREY A. FESSLER; *IEEE SIGNAL PROCESSING MAGAZINE* ,**1997** , 43-55
- [4] PFEIEFFER, J.; *Neurologie v rehabilitaci*, **2007**, 291-305
- [5] JAN KOTEK A IVAN LUKEŠ; *Chem. Listy* **104**, **2010**, 1163 - 1174
- [6] G. J. STRIJKERS,; W.J.M. MULDER,; G.A.F. VAN TILBORG AND K. NICOLAY.; *Anti- Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2007**, 7, 1431
- [7] V. COMBLIN,; D. GILSOUL,; M. HERMANN,; V. HUMBLET,; V. JACQUES,; M. MESBAHI,; C. SAUVAGE,; J. F. DESREUX,; *Coordination Chemistry Reviews*, **1999**, 185-186, 451-470
- [8] PETER CARAVAN; *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 512–523
- [9] KRISHAN KUMAR AND MICHAEL F. TWEEDLE; *Pure &Appl. Chern.*,**1993**, 65, 515-520,
- [10] ERIC J. WERNER ET AL.; *Angew. Chemie. Intl. Ed.*, **2008**, 47, 8568-8580
- [11] HERMANN, P.; KOTEK, J.; KUBÍČEK, J.; LUKEŠ, I.; *Dalton Trans.*, **2008**, 3027-3047
- [12] GOTO, M.; OKUBO, A.; SAWAI, T.; YOSHIKAWA, S.; *Inorg. Chem.*,**1970**, 9, 1489
- [13] BRADSHAW, J.S.; KRAKOWIAK, K.E.; IZATT, R.M.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1989** , 26,
- [14] STÉPHANE MÉNAGE,; JEAN-BAPTISTE GALEY,; JACQUELINE DUMATS; *J. Am. Chem Soc.* **1998**, 120, 13370-13382
- [15] PO-JUNG J. HUANG, *Arkivoc*, **2008**, 165-177
- [16] F. DENAT,; T.TRIPIER,; F. BOSCHETTI,; E. ESPINOSA,; R. GUILARD; *ARKIVOC*, **2006**, 212-233
- [17] J. F. DESREUX; M. F. TWEEDLE,; P. C. RATSEP,; T. R. WAGLER,; E.R. MARINELLI; *United States Patent*, **1994**, patent number 5,358,704
- [18] MERLING, JUSTUS LIEBIGS *Annalen der Chemie*, **1894**, 278, 20-57
- [19] BIGDELI, MOHAMMADALI AND RAHMATI, ABBAS; *Journal of Chemical*

Research, ; **2005** (9), 605-607

[20] A.HERMANN,; B. BUCHS,; G. GODIN,; A. TRACHSEL, J. De SAINT LAUMER,; J. LEHN; *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 681 - 695

[21] JAY F. LARROW , ERIC N. JACOBSEN , YUN GAO , YAPING HONG , XIAOYI NIE , *J. Org. Chem.*, **1994**, 59 (7), 1939–1942

8. Přílohy

Mass Spectrum List Report

Analysis Info

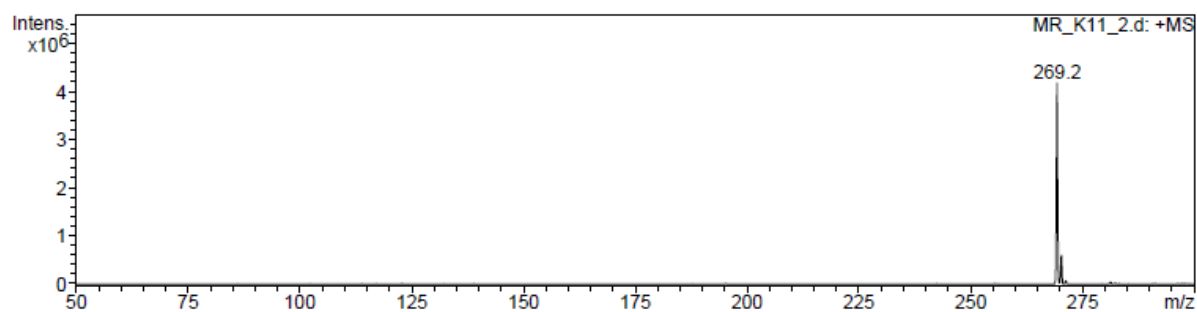
Analysis Name D:\Data\Martin\Servis\MR_K11_2.d
Method bg.MS
Sample Name K11
Comment ESI
MeOH

Acquisition Date 9.3.2012 18:05:31

Operator Martin
Instrument esquire3000

Acquisition Parameter

Ion Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Alternating Ion Polarity	off
Mass Range Mode	Std/Enhanced	Scan Begin	50 m/z	Scan End	300 m/z
Capillary Exit	91.8 Volt	Skim 1	22.9 Volt	Trap Drive	30.7
Accumulation Time	813 μ s	Averages	4 Spectra	Auto MS/MS	off



#	m/z	I	FWHM	S/N
1	269.2	4170703	0.3	5972.8
2	270.1	596784	0.3	854.6